



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

|                                                                                                               |    |                                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> :<br>A61K 31/425, 31/40, 31/41, 31/445,<br>31/535 | A1 | (11) Numéro de publication internationale: <b>WO 97/28799</b><br>(43) Date de publication internationale: 14 août 1997 (14.08.97) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR97/00210

(22) Date de dépôt international: 3 février 1997 (03.02.97)

(30) Données relatives à la priorité:  
96/01482 7 février 1996 (07.02.96) FR(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): RHONE  
POULENC RORER S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond-  
Aron, F-92160 Antony (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): BOHME, Andrees  
[DE/FR]; 32, rue Vitruve, F-75020 Paris (FR). CAPET,  
Marc [FR/FR]; 27, allée des Abeilles, F-91170 Viry-  
Chatillon (FR). DUBROEUCQ, Marie-Christine [FR/FR];  
13, villa de Malleville, F-95880 Enghien-les-Bains (FR).  
FRATTA, Walter [IT/IT]; Via La Malfa, 1/A, I-09124  
Selargius (IT). GUYON, Claude [FR/FR]; 17 bis, avenue  
Henri-Martin, F-94100 Saint-Maur-des-Fossés (FR).  
IMPERATO, Assunta [IT/FR]; 195 bis, rue Raymond-  
Losserand, F-75014 Paris (FR).(74) Mandataire: MORVAN, Michèle; Rhône-Poulenc Rorer S.A.,  
Direction Brevets, 20, avenue Raymond-Aron, F-92160  
Antony Cédex (FR).(81) Etats désignés: AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ,  
EE, GE, HU, IL, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG,  
MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, TT, UA,  
US, UZ, VN, YU, brevet ARIPO (KE, LS, MW, SD, SZ,  
UG), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR,  
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF,  
BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée

Avec rapport de recherche internationale.

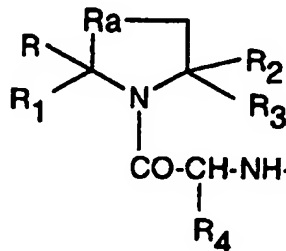
(54) Title: APPLICATION OF PYRROLIDINE DERIVATIVES TO THE PREPARATION OF MEDICAMENTS FOR THE TREAT-  
MENT OF DRUG ABUSE(54) Titre: APPLICATION DE DERIVES DE PYRROLIDINE A LA PREPARATION DE MEDICAMENTS DESTINES AU TRAITE-  
MENT DE L'ABUS DE DROGUES

## (57) Abstract

Application of pyrrolidine derivatives having general formula (I), the isomers or salts thereof, to the preparation of medicaments for the treatment of abuses of drugs or substances giving rise to pharmacomania or to excessive use.

## (57) Abrégé

Application de dérivés de pyrrolidine de la formule générale (I), leurs isomères et leurs sels à la préparation de médicaments destinés au traitement d'abus de drogues ou de substances donnant lieu à des pharmacomanies ou à un usage excessif.



(I)

### UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

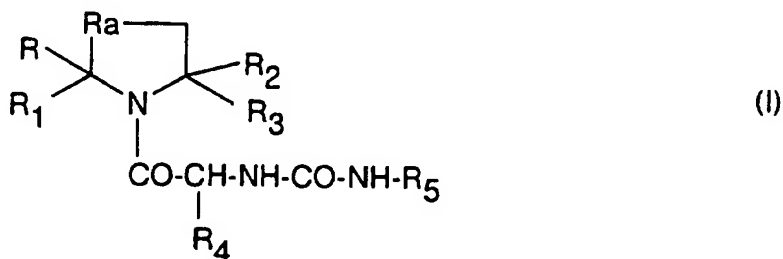
|    |                           |    |                                               |    |                       |
|----|---------------------------|----|-----------------------------------------------|----|-----------------------|
| AT | Arménie                   | GB | Royaume-Uni                                   | MW | Malawi                |
| AT | Autriche                  | GE | Géorgie                                       | MX | Mexique               |
| AU | Australie                 | GN | Guinée                                        | NE | Niger                 |
| BB | Barbade                   | GR | Grèce                                         | NL | Pays-Bas              |
| BE | Belgique                  | HU | Hongrie                                       | NO | Norvège               |
| BF | Burkina Faso              | IE | Irlande                                       | NZ | Nouvelle-Zélande      |
| BG | Bulgarie                  | IT | Italie                                        | PL | Pologne               |
| BJ | Bénin                     | JP | Japon                                         | PT | Portugal              |
| BR | Brsil                     | KE | Kenya                                         | RO | Roumanie              |
| BY | Bélarus                   | KG | Kirghizistan                                  | RU | Fédération de Russie  |
| CA | Canada                    | KP | République populaire démocratique<br>de Corée | SD | Soudan                |
| CF | République centrafricaine | KR | République de Corée                           | SE | Suède                 |
| CG | Congo                     | KZ | Kazakhstan                                    | SG | Singapour             |
| CH | Suisse                    | LI | Liechtenstein                                 | SI | Slovénie              |
| CI | Côte d'Ivoire             | LK | Sri Lanka                                     | SK | Slovaquie             |
| CM | Cameroon                  | LR | Libéria                                       | SN | Sénégal               |
| CN | Chine                     | LT | Lituanie                                      | SZ | Swaziland             |
| CS | Tchécoslovaquie           | LU | Luxembourg                                    | TD | Tchad                 |
| CZ | République tchèque        | LV | Lettonie                                      | TG | Togo                  |
| DE | Allemagne                 | MC | Monaco                                        | TJ | Tadjikistan           |
| DK | Danemark                  | MD | République de Moldova                         | TT | Trinité-et-Tobago     |
| EE | Estonie                   | MG | Madagascar                                    | UA | Ukraine               |
| ES | Espagne                   | ML | Mali                                          | UG | Ouganda               |
| FI | Finlande                  | MN | Mongolie                                      | US | Etats-Unis d'Amérique |
| FR | France                    | MR | Mauritanie                                    | UZ | Ouzbékistan           |
| GA | Gabon                     |    |                                               | VN | Viet Nam              |

# APPLICATION DE DERIVES DE PYRROLIDINE A LA PREPARATION DE MEDICAMENTS DESTINES AU TRAITEMENT DE L'ABUS DE DROGUES

5 De nos jours, la dépendance aux drogues, les pharmacomanies et, plus généralement, l'abus de substances licites ou illicites est un problème majeur dans le monde et des produits permettant de diminuer ou de supprimer ces comportements sont devenus nécessaires.

10 Il a maintenant été trouvé, et c'est ce qui fait l'objet de la présente demande, des composés permettant de traiter l'abus de drogues ou de substances donnant lieu à des pharmacomanies ou à un usage excessif c'est-à-dire des composés qui diminuent ou suppriment la prise de ces produits. Parmi ces drogues et substances donnant lieu à des pharmacomanies ou à un usage excessif, on peut citer la nicotine, les benzodiazépines, la caféine, les  
15 stupéfiants tels que amphétamines, cocaïne, cannabinoïdes, morphine et dérivés et opioïdes, les hallucinogènes tels que LSD, ecstasy, mescaline, psilocibine et, en général, tous les composés dont l'abus pose un problème de santé publique.

La présente invention concerne l'utilisation de dérivés de formule :



20

leurs isomères et leurs sels au traitement de l'abus de drogues ou de substances donnant lieu à des pharmacomanies ou à un usage excessif.

La présente invention concerne également l'utilisation de ces composés à la préparation d'un médicament destiné au traitement de l'abus de drogues ou  
25 de substances donnant lieu à des pharmacomanies ou à un usage excessif.

Dans la formule (I),

Ra représente un radical méthylène, éthylène, CHOH, CRbRc ou S(O)p

Rb représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phénylalkyle,

Rc représente un radical alkylsulfonyl, -SO<sub>2</sub>-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, alkyle, phénylalkyle, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-CO-R<sub>15</sub>, cyano, -CXO, -CX=NOH, -CX=N-O-alk-COOX, -CHX-OH, 5 -CHX-O-CO-alk, -NH<sub>2</sub>, -NH-CO-alk, phénylsulfonyl ou phénylsulfonyl dont le noyau phényle est substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, hydroxy, nitro, amino, monoalkylamino, dialkylamino, acylamino, trifluorométhyle et trifluorométhoxy,

10 R représente un radical alkyle contenant 1 à 12 atomes de carbone, en chaîne droite ou ramifiée et éventuellement mono ou polyinsaturé, cycloalkyle contenant 3 à 12 atomes de carbone et éventuellement mono ou polyinsaturé, polycycloalkyle contenant 6 à 12 atomes de carbone et éventuellement mono ou polyinsaturé, phénylalkyle dont le noyau phényle 15 est éventuellement substitué (par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux alkyle, alcoxy ou les atomes d'halogène), diphenylalkyle, cinnamyle, pyridyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, furyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, thiényl 20 éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, quinolyne éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, naphthyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, indolyne éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle ou phényle 25 éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, hydroxy, nitro, amino, monoalkylamino, dialkylamino, alcoxycarbonyl, -CO-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -NH-CO-CH<sub>3</sub>, trifluorométhyle ou trifluorométhoxy,

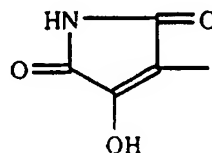
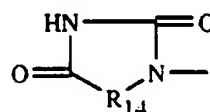
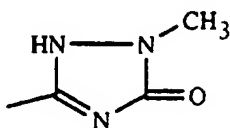
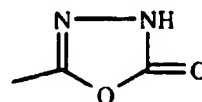
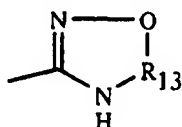
R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

R<sub>2</sub> représente une chaîne  $-(CH_2)_n-CO-R_6$ ,  $-(CH_2)_m-O-CO-R''_6$ ,  $-(CH_2)_m-NR_9R_{10}$  ou un radical oxazolinyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle ou alkyl-3 oxadiazolyle,

R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

5 R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

R<sub>5</sub> représente un radical phényle ou phényle substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, alkylthio, trifluorométhyle, carboxy, alcoxycarbonyle, hydroxy, nitro, amino, acyle, cyano, sulfamoyle, carbamoyle, hydroxyiminoalkyle, alcoxyiminoalkyle, hydroxyaminocarbonyle, alcoxyaminocarbonyle, tétrazolyl-5, tétrazolyl-5 alkyle, trifluorométhylsulfonamido, alkylsulfinyle, mono ou polyhydroxyalkyle, sulfo,  $--alk-O-CO-alk$ ,  $-alk-COOX$ ,  $-alk-O-alk$ ,  $-alk'-COOX$ ,  $-O-alk-COOX$ ,  $-CH=CH-COOX$ ,  $-CO-COOX$ ,  $-alk-SO_3H$  (sous forme de sel),  $-CH=CH-alk'$ ,  $-C(=NOH)-COOX$ ,  $-S-alk-COOX$ ,  $-SO-alk-COOX$ ,  
 10  $-SO_2-alk-COOX$ ,  $-O-CH_2-alk'-COOX$ ,  $-CX=N-O-alk-COOX$ ,  $-alk-N(OH)-CO-alk$ ,  $-alk-SO_2H$ ,  $-SO_2-NH-CO-R_{11}$ ,  $-SO_2-NH-SO_2-R_{11}$ ,  $-CO-NH-CO-R_{11}$ ,  $-CO-NH-SO_2-R_{11}$ ,  $-B(OH)_2$ ,  $-C(NH_2)=NOH$ ,  
 15  $-SO_2-NH-R_{12}$ ,  $-CO-NH-R_{12}$ ,



20 et diméthyl-2,2 dioxo-4,6 dioxanne-1,3-yl-5,

R<sub>6</sub> représente un radical hydroxy, alcoxy, cycloalkyloxy, cycloalkylalkyloxy, phényle ou -NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>.

R<sup>\*</sup><sub>6</sub> représente un radical alcoxy, cycloalkyloxy, cycloalkylalkyloxy, phényle ou -NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>.

- 5 R<sub>7</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, phénylalkyle ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio,

- R<sub>8</sub> représente un radical alkyle, phénylalkyle ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halo-  
10 gène et les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio,

ou bien R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou polycyclique saturé ou insaturé contenant 4 à 9 atomes de carbone et un ou plusieurs hétéroatomes (O, N) et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

- 15 R<sub>9</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkylalkyle, cycloalkyle, phénylalkyle ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio,

- R<sub>10</sub> représente un radical alkyle, cycloalkylalkyle, cycloalkyle, phénylalkyle  
20 ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio,

- ou bien R<sub>9</sub> et R<sub>10</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou polycyclique saturé ou insaturé contenant 4 à 9 atomes de carbone et un ou plusieurs hétéroatomes (O, N, S) et éven-  
25 tuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

R<sub>11</sub> représente un radical alkyle, cycloalkyle, trifluorométhyle, phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux cyano, alcoxy, nitro, amino et les atomes d'halogène,

R<sub>12</sub> représente un radical tétrazolyl-5,

R<sub>13</sub> représente C=O ou S=O,

R<sub>14</sub> représente O ou C=O,

R<sub>15</sub> représente un radical hydroxy, alcoxy, cycloalkyloxy, cycloalkylalkyloxy, phényle, alkyle, phénylalkyloxy ou -NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>.

5 p est égal à 0, 1 ou 2,

n est égal à 0, 1 ou 2,

m est égal à 1 ou 2,

X représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou phénylalkyle,

alk représente un radical alkyle ou alkylène,

10 alk' représente un radical hydroxyalkyle, hydroxyalkylène, alkoxyalkyle ou alkoxyalkylène,

étant entendu que lorsque Ra représente un radical méthylène, éthylène ou CHOH, R ne peut pas représenter un radical alkyle contenant 1 à 12 atomes de carbone, en chaîne droite ou ramifiée et éventuellement mono ou  
15 polyinsaturé, cycloalkyle contenant 3 à 12 atomes de carbone et éventuellement mono ou polyinsaturé, polycycloalkyle contenant 6 à 12 atomes de carbone et éventuellement mono ou polyinsaturé, phénylalkyle dont le noyau phényle est éventuellement substitué (par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux alkyle, alcoxy ou les atomes  
20 d'halogène), diphénylalkyle, cinnamyle et que lorsque R représente un radical méthylène, éthylène ou S(O)<sub>p</sub>, n est différent de 0 lorsque R et R<sub>3</sub> représentent chacun un atome d'hydrogène et R<sub>1</sub> représente un radical pyridyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, furyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, thiènyle  
25 éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, quinolyne éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, naphtyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, indolyne éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les

atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, hydroxy, nitro, amino, monoalkylamino, dialkylamino, alcoxycarbonyle,  $-\text{CO}-\text{NR}_7\text{R}_8$ ,  $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_3$ , trifluorométhyle ou trifluorométhoxy.

5 Dans les définitions qui précèdent et celles qui seront citées ci-après, sauf mention contraire, les radicaux alkyle, alkylène et alcoxy et les portions alkyle, alkylène et alcoxy contiennent 1 à 4 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, les radicaux ou portions acyle contiennent 2 à 4 atomes de carbone et les radicaux et portions cycloalkyle contiennent 3 à 6 atomes de carbone.

10 Lorsque R représente un radical alkyle insaturé, celui-ci est de préférence un radical isopropylidène.

Lorsque R représente un radical cycloalkyle, celui-ci est de préférence un radical cyclohexyle.

15 Lorsque R représente un radical cycloalkyle insaturé, celui-ci est de préférence un radical tétrahydrophényle, cyclopentadiène ou dihydrophényle.

Lorsque R représente un radical polycycloalkyle, celui-ci est de préférence un radical norbornyle ou adamantyle.

Lorsque R représente un radical polycycloalkyle insaturé, celui-ci est de préférence un radical norbornényle.

20 Lorsque  $\text{R}_7$  et  $\text{R}_8$  forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle, celui-ci est de préférence un cycle pipéridino éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, morpholino ou tétrahydro-1,2,3,4 quinoléine.

25 Lorsque  $\text{R}_9$  et  $\text{R}_{10}$  forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle, celui-ci est de préférence un cycle pipéridino, perhydroazépinyl-1, tétrahydro-1,2,3,6 pyridyl-1, tétrahydro-1,2,3,4 quinolyl-1, pyrrolidinyl-1, tétrahydro-1,2,3,4 isoquinolyl-2, thiomorpholino ou indolynyl-1, ces cycles pouvant être éventuellement substitués par au moins un radical alkyle.



Les composés de formule (I) comportant un ou plusieurs centres asymétriques présentent des formes isomères. Ces isomères font également partie de l'invention.

5 Les composés de formule (I) comportant un reste basique peuvent être éventuellement transformés en sels d'addition avec un acide minéral ou organique par action d'un tel acide au sein d'un solvant organique tel qu'un alcool, une cétone, un éther ou un solvant chloré.

10 Les composés de formule (I) comportant un reste acide peuvent éventuellement être transformés en sels métalliques ou en sels d'addition avec les bases azotées selon des méthodes connues en soi. Ces sels peuvent être obtenus par action d'une base métallique (alcaline ou alcalino-terreuse par exemple), de l'ammoniac, d'une amine ou d'un sel d'une amine sur un composé de formule (I), dans un solvant. Le sel formé est séparé par les méthodes habituelles.

15 Ces sels font également partie de l'invention.

Comme exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, peuvent être cités les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques (tels que acétate, propionate, succinate, benzoate, fumarate, maléate, oxalate, méthanesulfonate, iséthionate, théophyllinacétate, salicylate, méthylène-bis-  
20 b-oxynaphtoate, chlorhydrate, sulfate, nitrate et phosphate), les sels avec les métaux alcalins (sodium, potassium, lithium) ou avec les métaux alcalino-terreux (calcium, magnésium), le sel d'ammonium, les sels de bases azotées (éthanolamine, triméthylamine, méthylamine, benzylamine, N-benzyl-b-phé-  
néthylamine, choline, arginine, leucine, lysine, N-méthyl glucamine).

25 Les produits de formule (I) et leurs sels peuvent être préparés dans les conditions décrites dans les demandes de brevet WO94/15914, WO94/15915, WO94/15954, WO94/15955 et WO95/35310.

D'après les demandes de brevet WO94/15914, WO94/15915, WO94/15954, WO94/15955 et WO95/35310, les composés de formule (I) présentent des  
30 propriétés pharmacologiques intéressantes. Ces composés possèdent une forte affinité pour les récepteurs de la cholécystokinine (CCK) et de la

gastrine et sont donc utiles dans le traitement et la prévention des désordres liés à la CCK et à la gastrine au niveau du système nerveux et de l'appareil gastrointestinal.

C'est ainsi que selon les demandes de brevet WO94/15914, WO94/15915, WO94/15954, WO94/15955 et WO95/35310, ces composés peuvent être utilisés pour le traitement ou la prévention des psychoses, des troubles anxieux, de la dépression, de la neurodégénération, des attaques de panique, de la maladie de Parkinson, de la dyskynésie tardive, du syndrome du colon irritable, de la pancréatite aiguë, des ulcères, des désordres de la motilité intestinale, de certaines tumeurs sensibles à la CCK, comme régulateur de l'appétit, dans le sevrage aux traitements chroniques et abus d'alcool ou de médicaments et comme constricteur de la pupille de l'oeil. Ces composés ont également un effet de potentialisation sur l'activité analgésique des médicaments narcotiques et non narcotiques. En outre, ils peuvent avoir un effet analgésique propre. Par ailleurs, ces composés peuvent être efficaces dans les troubles de la mémoire.

L'effet des composés de formule (I) pour le traitement de l'abus de drogues ou de substances donnant lieu à des pharmacomanies ou à un usage excessif a été évalué dans le test de l'auto-administration de drogues chez la souris selon le protocole qu'a décrit A. KUZMIN et coll., Pharmacol. Biochem. Behav., 41, 497-500 (1992) pour la morphine et la cocaïne. Dans ce test, les composés de formule (I), à des doses égales ou inférieures à 100 mg/kg, s'opposent à l'auto-administration de drogues ou de substances donnant lieu à des pharmacomanies ou à un usage excessif (amphétamine, cocaïne, morphine, diazépam, mescaline).

D'un intérêt particulier sont les composés suivants :

- acide {[(tert-butoxycarbonyl-4 cyclohexyl-2 thiazolidinyl-3)-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido}-3 phénylacétique-(4R),
- {(méthyl-3 phényl)-3 uréido}-2 acétyl)-3 benzyl-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(4R),
- acide {[(tert-butoxycarbonyl-4 benzyl-2 thiazolidinyl-3)-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido}-3 phénylacétique-(4R),

- acide {[tert-butoxycarbonyl-4 (tétrahydro-1,2,3,6 phényl-1-(RS))-2 thiazolidinyl-3]-2 oxo-2 éthyl}-3 uréido)-3 phénylacétique-(2R,4R),
- acide {[tert-butoxycarbonyl-4 [(norbornène-5 yl)-2-(2RS)]-2 thiazolidinyl-3]-2 oxo-2 éthyl}-3 uréido)-3 phénylacétique-(4R),
- 5 - {[tert-butoxycarbonyl-4 [(norbornène-5 yl)-2-(2RS)]-2 thiazolidinyl-3]-2 oxo-2 éthyl}-3 uréido)-3 phénylacétate de méthyle-(4R),
- acide {[tert-butoxycarbonyl-4 [(norbornène-5 yl)-2-(2RS)]-2 thiazolidinyl-3]-2 oxo-2 éthyl}-3 uréido)-3 phénylacétique-(4R),
- acide {[tert-butoxycarbonyl-4 (norbornyl-2-(2RS))-2 thiazolidinyl-3]-2 oxo-2 éthyl}-3 uréido)-3 phénylacétique-(4R),
- 10 - {(méthyl-3 phényl)-3 uréido)-2 acétyl}-3 [(norbornène-5 yl)-2-(RS)]-2 thiazolidinecarboxylate de tert-butyle-(4R),
- acide {(tert-butoxycarbonyl-4 tert-butyl-2 thiazolidinyl-3)-2 oxo-2 éthyl}-3 uréido)-3 phénylacétique-(4R),
- 15 - acide {[tert-butoxycarbonyl-4 butyl-2 thiazolidinyl-3-(4R)]-2 oxo-2 éthyl}-3 uréido)-3 phényl-2 propionique-(S),
- {(méthyl-3 phényl)-3 uréido)-2 acétyl}-3 butyl-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(4R),
- acide {[tert-butoxycarbonyl-4 butyl-2 thiazolidinyl-3]-2 oxo-2 éthyl}-3 uréido)-3 benzoïque-(4R),
- 20 - {(méthyl-3 phényl)-3 uréido)-2 acétyl}-3 (tétrahydro-1,2,3,6 phényl-1-(RS))-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(2R, 4R),
- acide {[tert-butoxycarbonyl-4 (phényl-2 phényl)-2 thiazolidinyl-3]-2 oxo-2 éthyl}-3 uréido)-3 phénylacétique-(2R, 4R),
- 25 - {(méthyl-3 phényl)-3 uréido)-2 acétyl}-3 (phényl-2 phényl)-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(2R,4R),
- acide {[carboxy-4 (fluoro-2 phényl)]-2 thiazolidinyl-3-(2R,4RS)]-2 oxo-2 éthyl}-3 uréido)-3 phényl-2 propionique-(S),
- acide (tert-butoxycarbonyl-2 diphenyl-5,5 pyrrolidinyl-1)-2 oxo-2 éthyl}-3 uréido)-3 benzoïque-(S),
- 30 - acide (tert-butoxycarbonyl-2 méthyl-5 phényl-5 pyrrolidinyl-1)-2 oxo-2 éthyl}-3 uréido)-3 benzoïque-(2S,5R),
- acide (tert-butoxycarbonyl-2 méthyl-2 phényl-5 pyrrolidinyl-1)-2 oxo-2 éthyl}-3 uréido)-3 benzoïque-(2RS,5SR),

- acide (tert-butoxycarbonyl-2 butyl-5 pyrrolidinyl-1)-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido)-3 benzoïque-(2S,5S),
- acide {[(tert-butoxycarbonyl-2 phényl-5 phénysulfonyl-4 pyrrolidinyl-1)-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido)-3 benzoïque-(2RS,4SR,5RS),
- 5 - {[(carboxyméthylthio-3 phényl)-3 uréido]-2 acétyl}-1 phényl-5 pyrrolidinedicarboxylate-2,4 acide de (2) tert-butyle-(2RS,4SR,5SR),
- acide {[(tert-butoxycarbonyl-2 (fluoro-2 phényl)-5 phénysulfonyl-4 pyrrolidinyl-1)-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido)-3 benzoïque-(2RS,4SR,5RS),
- acide {[(diméthyl-3,3 pipéridino)carbonyl-2 (fluoro-2 phényl)-5
- 10 phénysulfonyl-4 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido)-3 benzoïque-(2RS,4SR,5RS),
- {[(carboxyméthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétyl}-1 fluoro-2 phényl-5 pyrrolidinedicarboxylate-2,4 acide de (2) tert-butyle-(2RS,4SR,5SR),
- acide {[(carboxyméthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétyl}-1 (fluoro-2 phényl)-5
- 15 pyrrolidinedicarboxylate-2,4 acide de (2) tert-butyle-(2RS,4SR,5SR),
- acide {[(tert-butoxycarbonyl-2 phényl-5 (pyrrolidinyl-1) carbonyl-4 pyrrolidinyl-1)-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido)-3 benzoïque-(2RS,4SR,5SR),
- acide {[(tert-butoxycarbonyl-2 diméthylcarbamoyle-4 phényl-5 pyrrolidinyl-1)-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido)-3 benzoïque-(2RS,4SR,5SR),
- 20 - acide {[(benzoyl-4 tert-butoxycarbonyl-2 (fluoro-2 phényl)-5 pyrrolidinyl-1)-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido)-3 benzoïque-(2RS,4SR,5SR),
- acide {[(tert-butoxycarbonyl-2 (fluoro-2 phényl)-5 phénysulfonyl-4 pyrrolidinyl-1-(2R\*,4S\*,5R\*))]-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido)-3 phényl]-2 propionique,
- 25 - acide {[(tert-butoxycarbonyl-2 (fluoro-2 phényl)-5 phénysulfonyl-4 pyrrolidinyl-1-(2R\*,4S\*,5R\*))]-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido)-3 phényl]-2 méthoxy-2 acétique-(S),
- acide {[(tert-butoxycarbonyl-2 (fluoro-2 phényl)-5 morpholinocarbonyl-4 pyrrolidinyl-1)-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido)-3 benzoïque-(2RS,4SR,5SR),
- 30 - acide {[(tert-butoxycarbonyl-2 diéthylaminocarbonyl-4 (fluoro-2 phényl)-5 pyrrolidinyl-1)-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido)-3 benzoïque-(2RS,4SR,5SR),
- {[(tert-butoxycarbonyl-2 (fluoro-2 phényl)-5 phénysulfonyl-4 pyrrolidinyl-1)-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido)-3 phényl]-5 tétrazole-(2RS,4SR,5RS),
- acide {[(fluoro-2 phényl)-5 isobutylcarbamoyle-2 phénysulfonyl-4
- 35 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido)-3 phénylacétique-(2RS,4SR,5RS),

- acide(-) ([tert-butoxycarbonyl-2 (fluoro-2 phényl)-5 phénysulfonyl-4 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl)-3 uréido)-3 benzoïque-(2R\*,4S\*,5R\*),
- (+)-[(carboxyméthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétyl)-1 (fluoro-2 phényl)-5 pyrrolidinedicarboxylate-2,4 acide de (2) tert-butyle-(2R\*,4S\*,5S\*),
- 5 - acide ([tert-butoxycarbonyl-2 (fluoro-2 phényl)-5 (chloro-4 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl)-3 uréido)-3 phénylacétique-(2RS,4SR,5RS),
- acide ([tert-butoxycarbonyl-2 (fluoro-2 phényl)-5 (fluoro-2 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl)-3 uréido)-3 benzoïque-(2RS,4SR,5RS),
- acide ([tert-butoxycarbonyl-2 (fluoro-2 phényl)-5 (méthoxy-3 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl)-3 uréido)-3 benzoïque-
- 10 (2RS,4SR,5RS),
- acide ([tert-butoxycarbonyl-2 (fluoro-2 phényl)-5 (méthyl-4 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl)-3 uréido)-3 benzoïque-(2RS,4SR,5RS),
- acide ([tert-butoxycarbonyl-2 (fluoro-2 phényl)-5 (nitro-4 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl)-3 uréido)-3 benzoïque-(2RS,4SR,5RS),
- 15 - acide ([amino-4 phényl)sulfonyl-4 tert-butoxycarbonyl-2 (fluoro-2 phényl)-5 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl)-3 uréido)-3 benzoïque-(2RS,4SR,5RS),
- acide [(acétamido-4 phényl)sulfonyl-4 tert-butoxycarbonyl-2 (fluoro-2 phényl)-5 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl)-3 uréido)-3 benzoïque-
- 20 (2RS,4SR,5RS),
- acide ([tert-butoxycarbonyl-2 (diméthylamino-4 phényl)sulfonyl-4 (fluoro-2 phényl)-5 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl)-3 uréido)-3 benzoïque-(2RS,4SR,5RS),
- acide ([tert-butoxycarbonyl-2 (fluoro-2 phényl)-5 méthylsulfonyl-4 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl)-3 uréido)-3 benzoïque-(2RS,4SR,5RS),
- 25 - acide [(chloro-4 phényl)sulfonyl-4 (fluoro-2 phényl)-5 isobutylcarbamoyl-2 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl)-3 uréido)-3 phénylacétique-(2RS,4SR,5RS),
- acide [(fluoro-2 phényl)-5 (fluoro-2 phényl)sulfonyl-4 isobutylcarbamoyl-2 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl)-3 uréido)-3 benzoïque-(2RS,4SR,5RS),
- 30 - acide [(fluoro-2 phényl)-5 isobutylcarbamoyl-2 (méthoxy-3 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl)-3 uréido)-3 benzoïque-(2RS,4SR,5RS),
- acide [(fluoro-2 phényl)-5 isobutylcarbamoyl-2 (méthyl-4 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl)-3 uréido)-3 benzoïque-(2RS,4SR,5RS),
- acide [(fluoro-2 phényl)-5 isobutylcarbamoyl-2 (nitro-4 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl)-3 uréido)-3 benzoïque-(2RS,4SR,5RS),
- 35

- acide ([[(amino-4 phényl)sulfonyl-4 (fluoro-2 phényl)-5 isobutylcarbamoyl-2 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl)-3 uréido)-3 phénylacétique-(2RS,4SR,5RS),
  - acide ([[(acétamido-4 phényl)sulfonyl-4 (fluoro-2 phényl)-5 isobutylcarbamoyl-2 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl)-3 uréido)-3 benzoïque-
  - 5 (2RS,4SR,5RS),
  - acide ([[(tert-butoxycarbonyl-2 (fluoro-2 phényl)-5 morpholinosulfonyl-4 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl)-3 uréido)-3 benzoïque-(2RS,4SR,5RS)
- et leurs sels.

Les médicaments selon l'invention sont constitués par un composé de formule (I) sous forme libre ou sous forme d'un sel d'addition avec un acide pharmaceutiquement acceptable, à l'état pur ou sous forme d'une composition dans laquelle il est associé à tout autre produit pharmaceutiquement compatible, pouvant être inerte ou physiologiquement actif. Les médicaments selon l'invention peuvent être employés par voie orale, parentérale, rectale

10 ou topique.

15

Comme compositions solides pour administration orale, peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres (capsules de gélatine, cachets) ou des granulés. Dans ces compositions, le principe actif selon l'invention est mélangé à un ou plusieurs diluants inertes, tels que amidon, cellulose, saccharose, lactose ou silice, sous courant d'argon. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un ou plusieurs lubrifiants tels que le stéarate de magnésium ou le talc, un colorant, un enrobage (dragées) ou un vernis.

20

Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions, des suspensions, des émulsions, des sirops et des élixirs pharmaceutiquement acceptables contenant des diluants inertes tels que l'eau, l'éthanol, le glycérol, les huiles végétales ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants, épaississants, aromatisants ou

25

30

stabilisants.

Les compositions stériles pour administration parentérale, peuvent être de préférence des solutions aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou

des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle ou d'autres solvants organiques convenables. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants. La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple par filtration aseptisante, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales qui contiennent, outre le produit actif, des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des polyéthylèneglycols.

Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des crèmes, lotions, collyres, collutoires, gouttes nasales ou aérosols.

En thérapeutique humaine, les médicaments selon l'invention sont particulièrement utiles dans le traitement d'abus de drogue.

Les doses dépendent de l'effet recherché, de la durée du traitement et de la voie d'administration utilisée; elles sont généralement comprises entre 0,05 g et 1 g par jour par voie orale pour un adulte avec des doses unitaires allant de 10 mg à 500 mg de substance active.

D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie appropriée en fonction de l'âge, du poids et de tous les autres facteurs propres au sujet à traiter.

Les exemples suivants illustrent des médicaments selon l'invention :

#### EXEMPLE A

On prépare, selon la technique habituelle, des gélules dosées à 50 mg de produit actif ayant la composition suivante :

|   |                                    |       |
|---|------------------------------------|-------|
|   | - Composé de formule (I).....      | 50 mg |
|   | - Cellulose.....                   | 18 mg |
|   | - Lactose.....                     | 55 mg |
|   | - Silice colloïdale.....           | 1 mg  |
| 5 | - Carboxyméthylamidon sodique..... | 10 mg |
|   | - Talc.....                        | 10 mg |
|   | - Stéarate de magnésium.....       | 1 mg  |

**EXEMPLE B**

On prépare selon la technique habituelle des comprimés dosés à 50 mg de produit actif ayant la composition suivante :

|    |                                                                                                                    |        |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 10 | - Composé de formule (I).....                                                                                      | 50 mg  |
|    | - Lactose.....                                                                                                     | 104 mg |
|    | - Cellulose.....                                                                                                   | 40 mg  |
|    | - Polyvidone.....                                                                                                  | 10 mg  |
| 15 | - Carboxyméthylamidon sodique.....                                                                                 | 22 mg  |
|    | - Talc.....                                                                                                        | 10 mg  |
|    | - Stéarate de magnésium.....                                                                                       | 2 mg   |
|    | - Silice colloïdale.....                                                                                           | 2 mg   |
| 20 | - Mélange d'hydroxyméthylcellulose, glycérine, oxyde de titane (72-3,5-24,5) q.s.p. 1 comprimé pelliculé terminé à | 245 mg |

**EXEMPLE C**

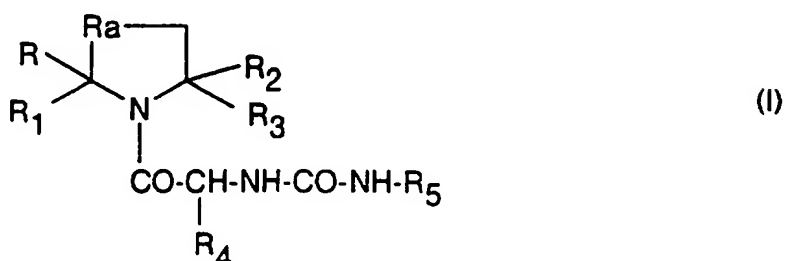
On prépare une solution injectable contenant 10 mg de produit actif ayant la composition suivante :

|    |                               |                      |
|----|-------------------------------|----------------------|
|    | - Composé de formule (I)..... | 10 mg                |
| 25 | - Acide benzoïque.....        | 80 mg                |
|    | - Alcool benzylique.....      | 0,06 cm <sup>3</sup> |
|    | - Benzoate de sodium.....     | 80 mg                |
|    | - Ethanol à 95 %.....         | 0,4 cm <sup>3</sup>  |
|    | - Hydroxyde de sodium.....    | 24 mg                |
| 30 | - Propylène glycol.....       | 1,6 cm <sup>3</sup>  |
|    | - Eau.....q.s.p.              | 4 cm <sup>3</sup>    |



REVENDICATIONS

1- Application des composés de formule :



dans laquelle

5 Ra représente un radical méthylène, éthylène, CHOH, CRbRc ou S(O)<sub>p</sub>

Rb représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phénylalkyle,

Rc représente un radical alkylsulfonyle, -SO<sub>2</sub>-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, alkyle, phénylalkyle, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-CO-R<sub>15</sub>, cyano, -CXO, -CX=NOH, -CX=N-O-alk-COOX, -CHX-OH, -CHX-O-CO-alk, -NH<sub>2</sub>, -NH-CO-alk, phénylsulfonyle ou phénylsulfonyle dont  
 10 le noyau phényle est substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, hydroxy, nitro, amino, monoalkylamino, dialkylamino, acylamino, trifluorométhyle et trifluorométhoxy,

R représente un radical alkyle contenant 1 à 12 atomes de carbone, en  
 15 chaîne droite ou ramifiée et éventuellement mono ou polyinsaturé, cycloalkyle contenant 3 à 12 atomes de carbone et éventuellement mono ou polyinsaturé, polycycloalkyle contenant 6 à 12 atomes de carbone et éventuellement mono ou polyinsaturé, phénylalkyle dont le noyau phényle est éventuellement substitué (par un ou plusieurs substituants choisis parmi  
 20 les radicaux alkyle, alcoxy ou les atomes d'halogène), diphenylalkyle, cinnamyle, pyridyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, furyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, thiényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, quinolye éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

naphtyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, indolye éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, hydroxy, nitro, amino, monoalkylamino, dialkylamino, alcoxycarbonyle, -CO-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -NH-CO-CH<sub>3</sub>, trifluorométhyle ou trifluorométhoxy,

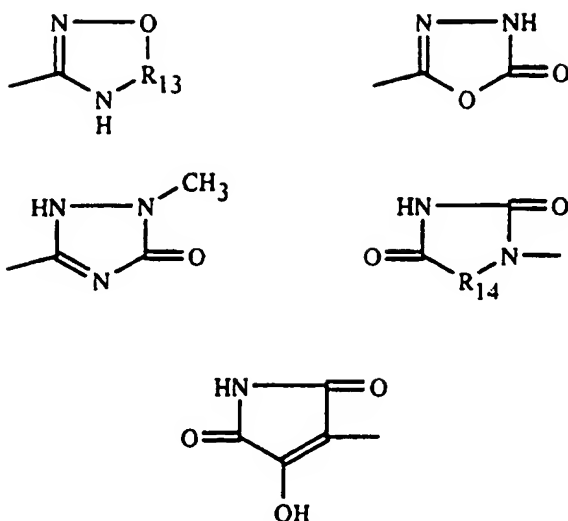
R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

R<sub>2</sub> représente une chaîne -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CO-R<sub>6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-CO-R<sup>"</sup><sub>6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub> ou un radical oxazolinyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle ou alkyl-3 oxadiazolyle,

R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

R<sub>5</sub> représente un radical phényle ou phényle substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, alkylthio, trifluorométhyle, carboxy, alcoxycarbonyle, hydroxy, nitro, amino, acyle, cyano, sulfamoyle, carbamoyle, hydroxyiminoalkyle, alcoxyiminoalkyle, hydroxyaminocarbonyle, alcoxyaminocarbonyle, tétrazolyl-5, tétrazolyl-5 alkyle, trifluorométhylsulfonamido, alkylsulfinyle, mono ou polyhydroxyalkyle, sulfo, -alk-O-CO-alk, -alk-COOX, -alk-O-alk, -alk'-COOX, -O-alk-COOX, -CH=CH-COOX, -CO-COOX, -alk-SO<sub>3</sub>H (sous forme de sel), -CH=CH-alk', -C(=NOH)-COOX, -S-alk-COOX, -SO-alk-COOX, -SO<sub>2</sub>-alk-COOX, -O-CH<sub>2</sub>-alk'-COOX, -CX=N-O-alk-COOX, -alk-N(OH)-CO-alk, -alk-SO<sub>2</sub>H, -SO<sub>2</sub>-NH-CO-R<sub>11</sub>, -SO<sub>2</sub>-NH-SO<sub>2</sub>-R<sub>11</sub>, -CO-NH-CO-R<sub>11</sub>, -CO-NH-SO<sub>2</sub>-R<sub>11</sub>, -B(OH)<sub>2</sub>, -C(NH<sub>2</sub>)=NOH, -SO<sub>2</sub>-NH-R<sub>12</sub>, -CO-NH-R<sub>12</sub>,



et diméthyl-2,2 dioxo-4,6 dioxanne-1,3-yl-5,

R<sub>6</sub> représente un radical hydroxy, alcoxy, cycloalkyloxy, cycloalkylalkyloxy, phényle ou -NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>,

- 5 R<sup>"</sup><sub>6</sub> représente un radical alcoxy, cycloalkyloxy, cycloalkylalkyloxy, phényle ou -NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>,

R<sub>7</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, phénylalkyle ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio,

- 10 R<sub>8</sub> représente un radical alkyle, phénylalkyle ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio,

ou bien R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou polycyclique saturé ou insaturé contenant 4 à 9 atomes de carbone et un ou plusieurs hétéroatomes (O, N) et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

- 15 R<sub>9</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkylalkyle, cycloalkyle, phénylalkyle ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio,
- 20

R<sub>10</sub> représente un radical alkyle, cycloalkylalkyle, cycloalkyle, phénylalkyle ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio,

ou bien R<sub>9</sub> et R<sub>10</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont  
5 rattachés un hétérocycle mono ou polycyclique saturé ou insaturé contenant 4 à 9 atomes de carbone et un ou plusieurs hétéroatomes (O, N, S) et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

R<sub>11</sub> représente un radical alkyle, cycloalkyle, trifluorométhyle, phényle  
éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les  
10 radicaux cyano, alcoxy, nitro, amino et les atomes d'halogène,

R<sub>12</sub> représente un radical tétrazolyl-5,

R<sub>13</sub> représente C=O ou S=O,

R<sub>14</sub> représente O ou C=O,

R<sub>15</sub> représente un radical hydroxy, alcoxy, cycloalkyloxy, cycloalkylalkyloxy,  
15 phényle, alkyle, phénylalkyloxy ou -NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>,

p est égal à 0, 1 ou 2,

n est égal à 0, 1 ou 2,

m est égal à 1 ou 2,

X représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou phénylalkyle,

20 alk représente un radical alkyle ou alkylène,

alk' représente un radical hydroxyalkyle, hydroxyalkylène, alkoxyalkyle ou alkoxyalkylène,

étant entendu que lorsque Ra représente un radical méthylène, éthylène ou  
CHOH R ne peut pas représenter un radical alkyle contenant 1 à 12 atomes  
25 de carbone, en chaîne droite ou ramifiée et éventuellement mono ou polyinsaturé, cycloalkyle contenant 3 à 12 atomes de carbone et éventuellement mono ou polyinsaturé, polycycloalkyle contenant 6 à 12

atomes de carbone et éventuellement mono ou polyinsaturé, phénylalkyle dont le noyau phényle est éventuellement substitué (par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux alkyle, alcoxy ou les atomes d'halogène), diphenylalkyle, cinnamyle et que lorsque R représente un

5 radical méthylène, éthylène ou S(o)p, n est différent de 0 lorsque R et R<sub>3</sub> représentent chacun un atome d'hydrogène et R<sub>1</sub> représente un radical pyridyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, furyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, thiénylène éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, quinolyne

10 éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, naphthyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, indolyne éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, hydroxy, nitro, amino,

15 monoalkylamino, dialkylamino, alcoxycarbonyl, -CO-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -NH-CO-CH<sub>3</sub>, trifluorométhyle ou trifluorométhoxy,

étant entendu que les radicaux alkyle, alkylène et alcoxy et les portions alkyle, alkylène et alcoxy contiennent 1 à 4 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, les radicaux ou portions acyle contiennent 2 à 4 atomes

20 de carbone et les radicaux et portions cycloalkyle contiennent 3 à 6 atomes de carbone, leurs isomères et leurs sels, à la préparation d'un médicament destiné au traitement d'abus de drogues ou de substances donnant lieu à des pharmacomanies ou à un usage excessif

2 - Application d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 choisi

25 parmi les composés suivants :

- acide [[[tert-butoxycarbonyl-4 cyclohexyl-2 thiazolidinyl-3)-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido]-3 phénylacétique-(4R),
- [[[méthyl-3 phényl]-3 uréido]-2 acétyl]-3 benzyl-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(4R),
- 30 - acide [[[tert-butoxycarbonyl-4 benzyl-2 thiazolidinyl-3)-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido]-3 phénylacétique-(4R),
- acide [[[tert-butoxycarbonyl-4 (tétrahydro-1,2,3,6 phényl-1-(RS))-2 thiazolidinyl-3)-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido]-3 phénylacétique-(2R,4R),

- acide {[tert-butoxycarbonyl-4 [(norbornène-5 yl)-2-(2RS)]-2 thiazolidinyl-3]-2 oxo-2 éthyl}-3 uréido}-3 phénylacétique-(4R),
- {[tert-butoxycarbonyl-4 [(norbornène-5 yl)-2-(2RS)]-2 thiazolidinyl-3]-2 oxo-2 éthyl}-3 uréido}-3 phénylacétate de méthyle-(4R),
- 5 - acide {[tert-butoxycarbonyl-4 [(norbornène-5 yl)-2-(2RS)]-2 thiazolidinyl-3]-2 oxo-2 éthyl}-3 uréido}-3 phénylacétique-(4R),
- acide {[tert-butoxycarbonyl-4 (norbornyl-2-(2RS))-2 thiazolidinyl-3]-2 oxo-2 éthyl}-3 uréido}-3 phénylacétique-(4R),
- [(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétyl}-3 [(norbornène-5 yl)-2-(RS)]-2 thiazolidinecarboxylate de tert-butyle-(4R),
- 10 - acide {(tert-butoxycarbonyl-4 tert-butyl-2 thiazolidinyl-3)-2 oxo-2 éthyl}-3 uréido}-3 phénylacétique-(4R),
- acide {[tert-butoxycarbonyl-4 butyl-2 thiazolidinyl-3-(4R)]-2 oxo-2 éthyl}-3 uréido}-3 phényl-2 propionique-(S),
- 15 - [(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétyl}-3 butyl-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(4R),
- acide {[tert-butoxycarbonyl-4 butyl-2 thiazolidinyl-3]-2 oxo-2 éthyl}-3 uréido}-3 benzoïque-(4R),
- [(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétyl}-3 (tétrahydro-1,2,3,6 phényl-1-(RS))-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(2R, 4R),
- 20 - acide {[tert-butoxycarbonyl-4 (phényl-2 phényl)-2 thiazolidinyl-3]-2 oxo-2 éthyl}-3 uréido}-3 phénylacétique-(2R, 4R),
- [(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétyl}-3 (phényl-2 phényl)-2 thiazolidinecarboxylate-4 de tert-butyle-(2R,4R),
- 25 - acide {[carboxy-4 (fluoro-2 phényl)]-2 thiazolidinyl-3-(2R,4RS)]-2 oxo-2 éthyl}-3 uréido}-3 phényl-2 propionique-(S),
- acide (tert-butoxycarbonyl-2 diphenyl-5,5 pyrrolidinyl-1)-2 oxo-2 éthyl}-3 uréido}-3 benzoïque-(S),
- acide (tert-butoxycarbonyl-2 méthyl-5 phényl-5 pyrrolidinyl-1)-2 oxo-2 éthyl}-3 uréido}-3 benzoïque-(2S,5R),
- 30 - acide (tert-butoxycarbonyl-2 méthyl-2 phényl-5 pyrrolidinyl-1)-2 oxo-2 éthyl}-3 uréido}-3 benzoïque-(2RS,5SR),
- acide (tert-butoxycarbonyl-2 butyl-5 pyrrolidinyl-1)-2 oxo-2 éthyl}-3 uréido}-3 benzoïque-(2S,5S),

- acide [[[tert-butoxycarbonyl-2 phényl-5 phénylsulfonyl-4 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido]-3 benzoïque-(2RS,4SR,5RS),
- [[[carboxyméthylthio-3 phényl]-3 uréido]-2 acétyl]-1 phényl-5 pyrrolidinedicarboxylate-2,4 acide de (2) tert-butyle-(2RS,4SR,5SR),
- 5 - acide ([[tert-butoxycarbonyl-2 (fluoro-2 phényl)-5 phénylsulfonyl-4 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido)-3 benzoïque-(2RS,4SR,5RS),
- acide ([[diméthyl-3,3 pipéridino)carbonyl-2 (fluoro-2 phényl)-5 phénylsulfonyl-4 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido)-3 benzoïque-(2RS,4SR,5RS),
- 10 - [[[carboxyméthyl-3 phényl]-3 uréido]-2 acétyl]-1 fluoro-2 phényl-5 pyrrolidinedicarboxylate-2,4 acide de (2) tert-butyle-(2RS,4SR,5SR),
- acide [[[carboxyméthyl-3 phényl]-3 uréido]-2 acétyl]-1 (fluoro-2 phényl)-5 pyrrolidinedicarboxylate-2,4 acide de (2) tert-butyle-(2RS,4SR,5SR),
- acide [[[tert-butoxycarbonyl-2 phényl-5 (pyrrolidinyl-1) carbonyl-4 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido]-3 benzoïque-(2RS,4SR,5SR),
- 15 - acide [[[tert-butoxycarbonyl-2 diméthylcarbamoyle-4 phényl-5 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido]-3 benzoïque-(2RS,4SR,5SR),
- acide [[[benzoyl-4 tert-butoxycarbonyl-2 (fluoro-2 phényl)-5 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido]-3 benzoïque-(2RS,4SR,5SR),
- 20 - acide [[[[tert-butoxycarbonyl-2 (fluoro-2 phényl)-5 phénylsulfonyl-4 pyrrolidinyl-1-(2R\*,4S\*,5R\*)]-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido)-3 phényl]-2 propionique,
- acide [[[[tert-butoxycarbonyl-2 (fluoro-2 phényl)-5 phénylsulfonyl-4 pyrrolidinyl-1-(2R\*,4S\*,5R\*)]-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido)-3 phényl]-2 méthoxy-2 acétique-(S),
- 25 - acide [[[tert-butoxycarbonyl-2 (fluoro-2 phényl)-5 morpholinocarbonyl-4 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido]-3 benzoïque-(2RS,4SR,5SR),
- acide [[[tert-butoxycarbonyl-2 diéthylaminocarbonyl-4 (fluoro-2 phényl)-5 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido]-3 benzoïque-(2RS,4SR,5SR),
- 30 - [[[[tert-butoxycarbonyl-2 (fluoro-2 phényl)-5 phénylsulfonyl-4 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido)-3 phényl]-5 tétrazole-(2RS,4SR,5SR),
- acide [[[(fluoro-2 phényl)-5 isobutylcarbamoyle-2 phénylsulfonyl-4 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido)-3 phénylacétique-(2RS,4SR,5SR),
- acide-(-) [[[[tert-butoxycarbonyl-2 (fluoro-2 phényl)-5 phénylsulfonyl-4 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido)-3 benzoïque-(2R\*,4S\*,5R\*),
- 35

- (+)-[[[carboxyméthyl-3 phényl]-3 uréido]-2 acétyl]-1 (fluoro-2 phényl)-5 pyrrolidinedicarboxylate-2,4 acide de (2) tert-butyle-(2R\*,4S\*,5S\*),
- acide ([[tert-butoxycarbonyl-2 (fluoro-2 phényl)-5 (chloro-4 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido)-3 phénylacétique-(2RS,4SR,5RS),
- 5 - acide ([[tert-butoxycarbonyl-2 (fluoro-2 phényl)-5 (fluoro-2 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido)-3 benzoïque-(2RS,4SR,5RS),
- acide ([[tert-butoxycarbonyl-2 (fluoro-2 phényl)-5 (méthoxy-3 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido)-3 benzoïque-(2RS,4SR,5RS),
- 10 - acide ([[tert-butoxycarbonyl-2 (fluoro-2 phényl)-5 (méthyl-4 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido)-3 benzoïque-(2RS,4SR,5RS),
- acide ([[tert-butoxycarbonyl-2 (fluoro-2 phényl)-5 (nitro-4 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido)-3 benzoïque-(2RS,4SR,5RS),
- acide ([[amino-4 phényl)sulfonyl-4 tert-butoxycarbonyl-2 (fluoro-2 phényl)-5 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido)-3 benzoïque-(2RS,4SR,5RS),
- 15 - acide ([[acétamido-4 phényl)sulfonyl-4 tert-butoxycarbonyl-2 (fluoro-2 phényl)-5 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido)-3 benzoïque-(2RS,4SR,5RS),
- acide ([[tert-butoxycarbonyl-2 (diméthylamino-4 phényl)sulfonyl-4 (fluoro-2 phényl)-5 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido)-3 benzoïque-(2RS,4SR,5RS),
- 20 - acide ([[tert-butoxycarbonyl-2 (fluoro-2 phényl)-5 méthylsulfonyl-4 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido)-3 benzoïque-(2RS,4SR,5RS),
- acide ([[chloro-4 phényl)sulfonyl-4 (fluoro-2 phényl)-5 isobutylcarbamoyle-2 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido)-3 phénylacétique-(2RS,4SR,5RS),
- 25 - acide ([[fluoro-2 phényl)-5 (fluoro-2 phényl)sulfonyl-4 isobutylcarbamoyle-2 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido)-3 benzoïque-(2RS,4SR,5RS),
- acide ([[fluoro-2 phényl)-5 isobutylcarbamoyle-2 (méthoxy-3 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido)-3 benzoïque-(2RS,4SR,5RS),
- 30 - acide ([[fluoro-2 phényl)-5 isobutylcarbamoyle-2 (méthyl-4 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido)-3 benzoïque-(2RS,4SR,5RS),
- acide ([[fluoro-2 phényl)-5 isobutylcarbamoyle-2 (nitro-4 phényl)sulfonyl-4 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido)-3 benzoïque-(2RS,4SR,5RS),
- acide ([[amino-4 phényl)sulfonyl-4 (fluoro-2 phényl)-5 isobutylcarbamoyle-2 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido)-3 phénylacétique-(2RS,4SR,5RS),
- 35



- acide ([[(acétamido-4 phényl)sulfonyl-4 (fluoro-2 phényl)-5 isobutylcarbamoyl-2 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido)-3 benzoïque-(2RS,4SR,5RS),
- acide ([[tert-butoxycarbonyl-2 (fluoro-2 phényl)-5 morpholinosulfonyl-4 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido)-3 benzoïque-(2RS,4SR,5RS),

et leurs sels, à la préparation d'un médicament destiné au traitement d'abus de drogues ou de substances donnant lieu à des pharmacomanies ou à un usage excessif.

- 3 - Application selon l'une des revendications 1 ou 2 pour laquelle la drogue ou la substance donnant lieu à des pharmacomanies ou à un usage excessif est la nicotine, la caféine, une benzodiazépine, un stupéfiant ou un hallucinogène.

- 4 - Application selon la revendication 3 pour laquelle le stupéfiant est une amphétamine, la cocaïne, un cannabinoïde, la morphine ou un de ses dérivés ou un opioïde.

- 5 - Application selon la revendication 3 pour laquelle l'hallucinogène est le LSD, l'ecstasy, la mescaline ou la psilocibine.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In tional Application No  
PCT/FR 97/00210

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 A61K31/425 A61K31/40 A61K31/41 A61K31/445 A61K31/535

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                               | Relevant to claim No. |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| P,X        | WO 96 38139 A (RHONE-POULENC RORER) 5<br>December 1996<br>see the whole document<br>---                                                                                                          | 1,2                   |
| X          | WO 94 15954 A (RHONE-POULENC RORER) 21<br>July 1994<br>cited in the application<br>see abstract<br>see page 26, line 12 - line 24<br>see page 32, line 28 - page 33, line 7;<br>claims<br>---    | 1-5                   |
| X          | WO 94 15955 A (RHONE-POLENC RORER) 21 July<br>1994<br>cited in the application<br>see abstract<br>see page 22, line 25 - page 23, line 9<br>see page 56, line 10 - line 22; claims<br>---<br>-/- | 1-5                   |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 May 1997

Date of mailing of the international search report

23.05.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 631 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Hoff, P

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR 97/00210

| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |                                                                                                                                                                                                                                                            |                       |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Category *                                           | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                         | Relevant to claim No. |
| X                                                    | WO 95 35310 A (RHONE-POULENC RORER) 28 December 1995<br>cited in the application<br>see abstract<br>see page 21, line 18 - page 22, line 3<br>see page 58, line 11 - line 23; claims<br>---                                                                | 1-5                   |
| X                                                    | WO 94 15915 A (RHONE-POULENC RORER) 21 July 1994<br>cited in the application<br>see abstract<br>see page 25, line 8 - line 20<br>see page 107, line 4 - line 16; claims<br>---                                                                             | 1-5                   |
| X                                                    | WO 94 15914 A (RHONE-POULENC RORER) 21 July 1994<br>cited in the application<br>see abstract<br>see page 20, line 30 - page 21, line 14<br>see page 33, line 18 - line 30; claims<br>---                                                                   | 1-5                   |
| P,A                                                  | EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY,<br>vol. 307, no. 3, 1996,<br>pages 283-289, XP000607452<br>L. SINGH ET AL.: "MODULATION OF THE IN VIVO ACTIONS OF MORPHINE BY THE MIXED CCKA/B RECEPTOR ANTAGONIST PD142898"<br>see the whole document<br>---            | 1-5                   |
| A                                                    | DRUG AND ALCOHOL DEPENDENCE,<br>vol. 34, no. 2, 1994,<br>pages 105-111, XP002017387<br>B.W. MASSEY ET AL.: "EFFECTS OF CHOLECYSTOKININ ANTAGONISTS ON THE DISCRIMINATIVE STIMULUS EFFECTS OF COCAINE IN RATS AND MONKEYS"<br>see the whole document<br>--- | 1-5                   |
| A                                                    | ARZNEIMITTEL-FORSCHUNG,<br>vol. 42, no. 2A, 1992,<br>pages 250-255, XP000608349<br>J. HUGHES ET AL.: "NEUROPEPTIDES"<br>see page 253, right-hand column - page 254, left-hand column<br>---                                                                | 1-5                   |
| A                                                    | WO 93 12791 A (WARNER-LAMBERT) 8 July 1993<br>see abstract<br>see page 5, line 1 - line 14; claims 15-18<br>-----                                                                                                                                          | 1-5                   |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 97/00210

| C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |                                                                                                                                      |                       |
|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Category*                                             | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                   | Relevant to claim No. |
| A                                                     | WO 93 12791 A (WARNER-LAMBERT) 08 July 1993 (08.07.93)<br>see abstract<br>see page 5, line 1 - line 14;<br>claims 15-18<br><br>----- | 1-5                   |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No  
PCT/FR 97/00210

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s)                                                                                                                                                                  | Publication<br>date                                                                                                                          |
|-------------------------------------------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| WO 9638139 A                              | 05-12-96            | FR 2734724 A<br>AU 6129096 A                                                                                                                                                                | 06-12-96<br>18-12-96                                                                                                                         |
| WO 9415954 A                              | 21-07-94            | FR 2700167 A<br>AU 5819194 A<br>CA 2152183 A<br>EP 0678098 A<br>HU 73806 A<br>JP 8505613 T<br>NO 952493 A<br>NZ 259397 A<br>ZA 9400031 A                                                    | 08-07-94<br>15-08-94<br>21-07-94<br>25-10-95<br>30-09-96<br>18-06-96<br>21-06-95<br>25-06-96<br>11-08-94                                     |
| WO 9415955 A                              | 21-07-94            | FR 2700168 A<br>AU 5835194 A<br>CA 2152184 A<br>EP 0679161 A<br>HU 73428 A<br>JP 8507292 T<br>NO 952687 A<br>NZ 259530 A<br>ZA 9400079 A                                                    | 08-07-94<br>15-08-94<br>21-07-94<br>02-11-95<br>29-07-96<br>06-08-96<br>05-09-95<br>25-06-96<br>11-08-94                                     |
| WO 9535310 A                              | 28-12-95            | FR 2721314 A<br>AU 2796695 A<br>EP 0766695 A<br>ZA 9505052 A                                                                                                                                | 22-12-95<br>15-01-96<br>09-04-97<br>09-02-96                                                                                                 |
| WO 9415915 A                              | 21-07-94            | FR 2700166 A<br>AT 143947 T<br>AU 5819394 A<br>CA 2152185 A<br>DE 69400704 D<br>DE 69400704 T<br>EP 0678089 A<br>ES 2094638 T<br>JP 8505849 T<br>NO 952688 A<br>NZ 259399 A<br>ZA 9400029 A | 08-07-94<br>15-10-96<br>15-08-94<br>21-07-94<br>14-11-96<br>13-03-97<br>25-10-95<br>16-01-97<br>25-06-96<br>29-08-95<br>26-07-96<br>11-08-94 |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 97/00210

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 9415914 A                              | 21-07-94            | FR 2700165 A               | 08-07-94            |
|                                           |                     | AT 143946 T                | 15-10-96            |
|                                           |                     | AU 5819294 A               | 15-08-94            |
|                                           |                     | DE 69400702 D              | 14-11-96            |
|                                           |                     | DE 69400702 T              | 06-03-97            |
|                                           |                     | EP 0678088 A               | 25-10-95            |
|                                           |                     | ES 2094048 T               | 01-01-97            |
|                                           |                     | JP 8505614 T               | 18-06-96            |
|                                           |                     | NO 952559 A                | 26-06-95            |
|                                           |                     | NZ 259398 A                | 27-02-96            |
|                                           |                     | US 5624939 A               | 29-04-97            |
|                                           |                     | ZA 9400080 A               | 11-08-94            |
| -----                                     |                     |                            |                     |
| WO 9312791 A                              | 08-07-93            | EP 0617621 A               | 05-10-94            |
|                                           |                     | JP 7507993 T               | 07-09-95            |
| -----                                     |                     |                            |                     |

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De le Internationale No  
PCT/FR 97/00210

**A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE**  
CIB 6 A61K31/425 A61K31/40

A61K31/41

A61K31/445

A61K31/535

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

**B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE**

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

**C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

| Catégorie * | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents                                                                                                                    | no. des revendications visées |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| P,X         | WO 96 38139 A (RHONE-POULENC RORER) 5<br>Décembre 1996<br>voir le document en entier<br>---                                                                                                                       | 1,2                           |
| X           | WO 94 15954 A (RHONE-POULENC RORER) 21<br>Juillet 1994<br>cité dans la demande<br>voir abrégé<br>voir page 26, ligne 12 - ligne 24<br>voir page 32, ligne 28 - page 33, ligne 7;<br>revendications<br>---<br>-/-- | 1-5                           |

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*Z\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

13 Mai 1997

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

23.05.97

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Hoff, P

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De le Internationale No

PCT/FR 97/00210

| C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                               |
|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| Catégorie *                                     | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents                                                                                                                                                                                         | no. des revendications visées |
| X                                               | <p>WO 94 15955 A (RHONE-POLENC RORER) 21<br/>Juillet 1994<br/>cité dans la demande<br/>voir abrégé<br/>voir page 22, ligne 25 - page 23, ligne 9<br/>voir page 56, ligne 10 - ligne 22;<br/>revendications</p>                                                                         | 1-5                           |
| X                                               | <p>---<br/>WO 95 35310 A (RHONE-POULENC RORER) 28<br/>Décembre 1995<br/>cité dans la demande<br/>voir abrégé<br/>voir page 21, ligne 18 - page 22, ligne 3<br/>voir page 58, ligne 11 - ligne 23;<br/>revendications</p>                                                               | 1-5                           |
| X                                               | <p>---<br/>WO 94 15915 A (RHONE-POULENC RORER) 21<br/>Juillet 1994<br/>cité dans la demande<br/>voir abrégé<br/>voir page 25, ligne 8 - ligne 20<br/>voir page 107, ligne 4 - ligne 16;<br/>revendications</p>                                                                         | 1-5                           |
| X                                               | <p>---<br/>WO 94 15914 A (RHONE-POULENC RORER) 21<br/>Juillet 1994<br/>cité dans la demande<br/>voir abrégé<br/>voir page 20, ligne 30 - page 21, ligne 14<br/>voir page 33, ligne 18 - ligne 30;<br/>revendications</p>                                                               | 1-5                           |
| P,A                                             | <p>---<br/>EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY,<br/>vol. 307, no. 3, 1996,<br/>pages 283-289, XP000607452<br/>L. SINGH ET AL.: "MODULATION OF THE IN<br/>VIVO ACTIONS OF MORPHINE BY THE MIXED<br/>CCKA/B RECEPTOR ANTAGONIST PD142898"<br/>voir le document en entier</p>                | 1-5                           |
| A                                               | <p>---<br/>DRUG AND ALCOHOL DEPENDENCE,<br/>vol. 34, no. 2, 1994,<br/>pages 105-111, XP002017387<br/>B.W. MASSEY ET AL.: "EFFECTS OF<br/>CHOLECYSTOKININ ANTAGONISTS ON THE<br/>DISCRIMINATIVE STIMULUS EFFECTS OF COCAINE<br/>IN RATS AND MONKEYS"<br/>voir le document en entier</p> | 1-5                           |
| A                                               | <p>---<br/>ARZNEIMITTEL-FORSCHUNG,<br/>vol. 42, no. 2A, 1992,<br/>pages 250-255, XP000608349<br/>J. HUGHES ET AL.: "NEUROPEPTIDES"<br/>voir page 253, colonne de droite - page<br/>254, colonne de gauche</p> <p>---</p>                                                               | 1-5                           |
|                                                 | <p>---<br/>-/--</p>                                                                                                                                                                                                                                                                    |                               |



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

D- de Internationale No  
PCT/FR 97/00210

| C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS |                                                                                                                                                  |                               |
|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| Catégorie *                                     | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents                                                   | no. des revendications visées |
| A                                               | <p>WO 93 12791 A (WARNER-LAMBERT) 8 Juillet 1993<br/> voir abrégé<br/> voir page 5, ligne 1 - ligne 14;<br/> revendications 15-18<br/> -----</p> | 1-5                           |

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De le Internationale No

PCT/FR 97/00210

| Document brevet cité<br>au rapport de recherche | Date de<br>publication | Membre(s) de la<br>famille de brevet(s)                                                                                                                                                     | Date de<br>publication                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| WO 9638139 A                                    | 05-12-96               | FR 2734724 A<br>AU 6129096 A                                                                                                                                                                | 06-12-96<br>18-12-96                                                                                                                         |
| WO 9415954 A                                    | 21-07-94               | FR 2700167 A<br>AU 5819194 A<br>CA 2152183 A<br>EP 0678098 A<br>HU 73806 A<br>JP 8505613 T<br>NO 952493 A<br>NZ 259397 A<br>ZA 9400031 A                                                    | 08-07-94<br>15-08-94<br>21-07-94<br>25-10-95<br>30-09-96<br>18-06-96<br>21-06-95<br>25-06-96<br>11-08-94                                     |
| WO 9415955 A                                    | 21-07-94               | FR 2700168 A<br>AU 5835194 A<br>CA 2152184 A<br>EP 0679161 A<br>HU 73428 A<br>JP 8507292 T<br>NO 952687 A<br>NZ 259530 A<br>ZA 9400079 A                                                    | 08-07-94<br>15-08-94<br>21-07-94<br>02-11-95<br>29-07-96<br>06-08-96<br>05-09-95<br>25-06-96<br>11-08-94                                     |
| WO 9535310 A                                    | 28-12-95               | FR 2721314 A<br>AU 2796695 A<br>EP 0766695 A<br>ZA 9505052 A                                                                                                                                | 22-12-95<br>15-01-96<br>09-04-97<br>09-02-96                                                                                                 |
| WO 9415915 A                                    | 21-07-94               | FR 2700166 A<br>AT 143947 T<br>AU 5819394 A<br>CA 2152185 A<br>DE 69400704 D<br>DE 69400704 T<br>EP 0678089 A<br>ES 2094638 T<br>JP 8505849 T<br>NO 952688 A<br>NZ 259399 A<br>ZA 9400029 A | 08-07-94<br>15-10-96<br>15-08-94<br>21-07-94<br>14-11-96<br>13-03-97<br>25-10-95<br>16-01-97<br>25-06-96<br>29-08-95<br>26-07-96<br>11-08-94 |

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

D de Internationale No

PCT/FR 97/00210

| Document brevet cité<br>au rapport de recherche | Date de<br>publication | Membre(s) de la<br>famille de brevet(s) | Date de<br>publication |
|-------------------------------------------------|------------------------|-----------------------------------------|------------------------|
| WO 9415914 A                                    | 21-07-94               | FR 2700165 A                            | 08-07-94               |
|                                                 |                        | AT 143946 T                             | 15-10-96               |
|                                                 |                        | AU 5819294 A                            | 15-08-94               |
|                                                 |                        | DE 69400702 D                           | 14-11-96               |
|                                                 |                        | DE 69400702 T                           | 06-03-97               |
|                                                 |                        | EP 0678088 A                            | 25-10-95               |
|                                                 |                        | ES 2094048 T                            | 01-01-97               |
|                                                 |                        | JP 8505614 T                            | 18-06-96               |
|                                                 |                        | NO 952559 A                             | 26-06-95               |
|                                                 |                        | NZ 259398 A                             | 27-02-96               |
|                                                 |                        | US 5624939 A                            | 29-04-97               |
|                                                 |                        | ZA 9400080 A                            | 11-08-94               |
| -----                                           |                        |                                         |                        |
| WO 9312791 A                                    | 08-07-93               | EP 0617621 A                            | 05-10-94               |
|                                                 |                        | JP 7507993 T                            | 07-09-95               |
| -----                                           |                        |                                         |                        |